



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Candida auris - - O avanço do “superfungo”

Sofia Moreira Magno Pinto

Maio 2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Candida auris - - O avanço do “superfungo”

Sofia Moreira Magno Pinto

Orientado por:

Dr. César Silva

Maio 2020

Resumo

A emergência crescente de organismos multirresistentes às armas terapêuticas de que dispomos pode ser considerada “o outro lado da moeda” do avanço da medicina e dessas mesmas armas. Com o aumento da pressão selectiva sobre as espécies estas tornam-se cada vez mais difíceis de combater.

Os fungos não são excepção e, também o uso amplamente disseminado de antifúngicos está a conduzir ao aumento da prevalência de infecções fúngicas por espécies atípicas e multirresistentes. Um exemplo é a emergência de infecções fúngicas por *Candida* não-*albicans*, como *Candida Auris*: uma nova espécie de *Candida* descrita, pela primeira vez, em 2009 no Japão e conseguindo o seu nome por ter sido identificada no ouvido de um doente. Desde então, o número de casos descritos tem aumentado e o seu aparecimento foi notado em inúmeros outros países, em 5 continentes diferentes. Sabe-se ser responsável por surtos hospitalares de difícil controlo e de ser principalmente um problema em doentes com múltiplas comorbilidades em Unidades de Cuidados Intensivos. No entanto, existem ainda muitas dúvidas acerca da sua forma de disseminação e contágio.

Pela forma silenciosa e dispersa como emergiu, apenas recentemente começou a ser tratada como o problema grave que representa. A sua capacidade de multirresistência e elevada infecciosidade acrescentam grande dificuldade no seu controlo e, ao mesmo tempo, o seu isolamento laboratorial não é possível através de técnicas moleculares e fenotípicas convencionais, obrigando a um laboratório devidamente preparado.

Pela sua difícil identificação, é provável que haja ainda um grande desconhecimento da sua verdadeira prevalência e impacto, sendo que os primeiros estudos realizados consideram que se possa tratar de um dos mais sérios organismos multirresistentes emergentes, com implicações graves de saúde pública.

Palavras-chave: *Candida auris*; Otite externa; Infecção multirresistente

Abstract

The growing emergence of multidrug resistant organisms to the existing therapeutic weapons can be considered “the dark side” of medicine advance and those respective weapons. With the rising pressure on species, they increasingly become more and more selective and difficult to eradicate.

Fungi are no exception, and the widespread use of antifungals is also leading to an increased prevalence of fungal infections by atypical species. An example is the emergence of fungal infections by non-*albicans* *Candida*, as *Candida Auris*: a new species of *Candida* described, for the first time, in 2009 in Japan and conquering its name due to its identification in a patient’s ear. Since then, the number of cases has increased and its appearance has been noticed in countless other countries, on 5 different continents. It is known to be responsible for hospital outbreaks difficult to control and to be mainly a problem in patients with comorbidities in Intensive Care Units. However, there are still many doubts about its form of dissemination and contagion.

Due to the silent and dispersed way in which it emerged, it has only recently started to be treated as the serious problem it represents. Its multi-resistance capacity and high infectivity add great difficulty in its control and, at the same time, its laboratory isolation is not possible through conventional molecular and phenotypic techniques, requiring a properly prepared laboratory.

Due to its difficult identification, it is likely that there is still a lack of knowledge of its true prevalence and impact, being that the first studies consider that it may be one of the most serious multiresistant emerging organisms, with serious public health implications.

Key words: *Candida auris*; Otitis externa; Multidrug-resistant infection

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Índice

Introdução	Pág. 5
<i>Candida</i>	Pág. 7
<i>Auris</i>	Pág. 8
– Ouvido externo: anatomia e patologia	Pág. 8
– Otomicoses	Pág. 10
– Infecção por <i>Candida auris</i>	Pág. 12
Diagnóstico	Pág. 13
Tratamento	Pág. 15
Epidemiologia	Pág. 18
– Emergência e disseminação	Pág. 18
– A chegada à Europa	Pág. 20
Estado actual e perspectiva futura	Pág. 25
Agradecimentos	Pág. 28
Bibliografia	Pág. 29

Introdução

O termo candidíase refere-se a um espectro de infecções causadas por fungos do género *Candida*. Estas infecções são comuns e podem ter várias apresentações e localizações, mais frequentemente localizadas em mucosas facilmente tratáveis, mas podem apresentar-se como infecções invasivas e graves que podem conduzir à morte ⁽¹⁾.

A larga maioria destas infecções é causada por *Candida albicans*, no entanto, nas últimas décadas, o número de infecções por *Candida* tem aumentado muito à custa do aumento do número de infecções por *Candida* não-*albicans*. Cada vez mais, são agentes associados a infecções nosocomiais tanto em adultos como em crianças, principalmente em Unidades de Cuidados Intensivos ^(2; 3).

É aceite que esta tendência de isolamento de espécies *Candida* não-*albicans* está intimamente relacionada com a pressão de selecção da espécie pelo uso intenso de fluconazol e outros antifúngicos de primeira linha, quer em tratamento de infecções devidamente identificadas, quer em protocolos de profilaxia infecciosa ⁽⁴⁾. Este crescimento de espécies multirresistentes é amplamente debatido quando se fala no uso excessivo, e por vezes indevido, de antibióticos, cuja efectividade está a reduzir dificultando o controlo de infecções bacterianas. No entanto, recentemente, começa também a verificar-se a emergência de fungos resistentes, acrescentando uma nova e preocupante dimensão a este fenómeno ⁽⁵⁾.

Em 2009, foi reportada uma nova espécie multirresistente, a *Candida auris*, tendo sido isolada no canal auditivo externo de um doente no Japão ^(1; 2; 6). Embora não lhe tenha sido atribuída grande importância na altura, desde então, tem sido associada a uma variedade de infecções, em mais de 30 países, quer sistémicas, quer localizadas, especialmente ao nível do ouvido ou em feridas cutâneas ^(1; 3; 4). É colonizadora e causadora de doença em indivíduos de uma forma isolada, mas também, razão de maior preocupação, de surtos prolongados em instituições de saúde ^(5; 6).

Esta transformação inesperada de um ou dois casos isolados no Japão para isolamentos e surtos dispersos por todo o mundo é pouco clara. Verificou-se que existem diferentes estirpes do fungo, conseguindo ser agrupado em *clusters* consoante a localização geográfica ^(1; 3; 7; 8; 9). Estes *clusters* apresentam diferenças nos seus genomas e dispõem de mecanismos de resistência diferentes entre si, no entanto, parecem ter

despoletado simultaneamente e todos com elevada gravidade nos diferentes países, permanecendo este fenómeno sem uma devida explicação (Fig. 1) ^(1; 9; 10).

Só muito recentemente, o Centro de Controlo e Prevenção de doenças dos Estados Unidos da América (C.D.C.), a Public Health England e o Centro Europeu para Prevenção e Controlo de Doenças (E.C.D.C.) adereçaram a situação e fizeram avisos específicos sobre esta espécie multirresistente, causadora de infecções invasivas e com uma taxa de mortalidade elevada ⁽¹⁾.

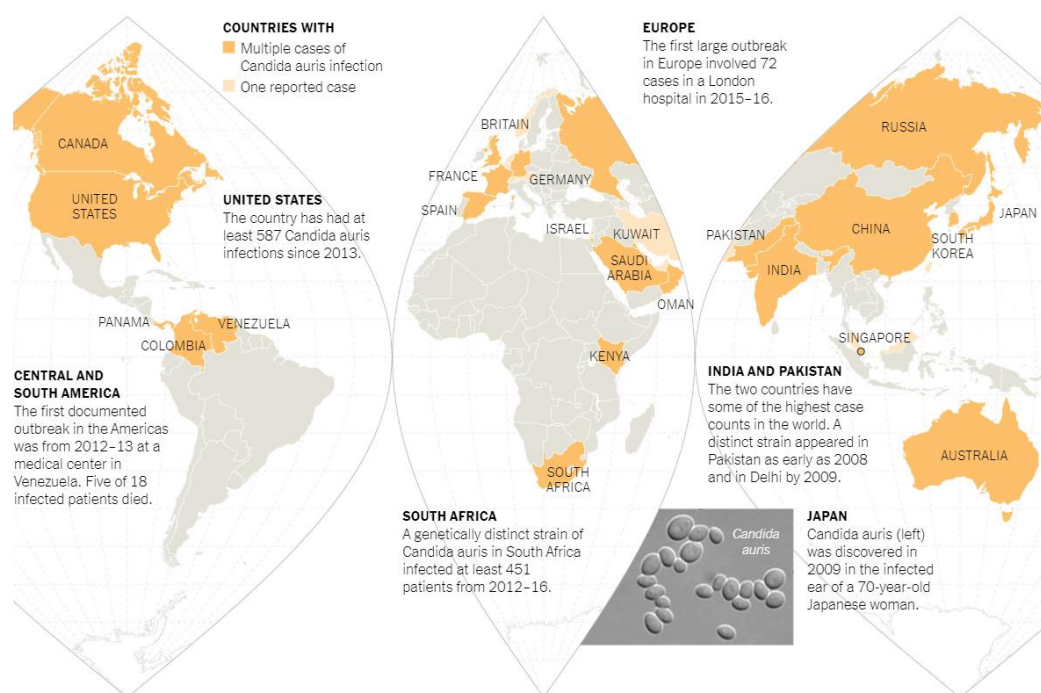


Fig 1. Emergência e disseminação global de *Candida auris*. O fungo parece ter emergido em diferentes localizações praticamente em simultâneo, não tendo uma origem única.

Retirado de “*Deadly gears, lost cures: A mysterious infection, spanning the globe in a climate of secrecy*” por Richtel, Matt e Jacobs, Andrew in *The New York Times*. April 6, 2019.

Candida

É sabido que os fungos têm uma enorme influência no ecossistema e na vida vegetal e animal. Estudos mostram detalhadamente o impacto destes na extinção de determinadas espécies, no equilíbrio de espécies alimentares utilizadas pelo Homem e na estabilidade de ecossistemas no geral ⁽¹¹⁾. Pelo contrário, o impacto das infecções fúngicas na saúde humana não está devidamente esclarecido e mortes resultantes de infecções fúngicas são frequentemente negligenciadas. Na mesma ordem de problemas, o investimento médico e farmacêutico no tratamento micológico é também extremamente diminuído quando comparado com outros causadores de infecção ⁽¹²⁾.

A maioria das pessoas, ao longo da sua vida, irá sofrer de infecções fúngicas, que serão, na generalidade, facilmente tratáveis. No entanto, milhões de indivíduos globalmente irão contrair infecções graves e invasivas mais difíceis de diagnosticar e combater ^(12; 13). Infecções fúngicas invasivas têm uma incidência muito menor quando comparadas a infecções localizadas, mas uma elevada taxa de mortalidade associada, que pode exceder os 50% independentemente do tratamento antifúngico ^(12; 14).

Muitas espécies de fungos são responsáveis por infecções invasivas que matam cerca de 1 milhão e meio de pessoas no mundo por ano, destas, mais de 90% são devidas a infecções fúngicas resultantes de espécies dos géneros: *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*, and *Pneumocystis* ⁽¹²⁾.

O sistema imunitário de indivíduos saudáveis apresenta mecanismos eficazes no combate e prevenção de infecções fúngicas invasivas, assim a incidência actual de doenças invasivas está largamente associada a infecções em doentes imunocomprometidos, sob terapêutica imunossupressora ou sujeitos a intervenções médicas invasivas. Nestes grupos de doentes, espécies de *Candida* são os agentes etiológicos fúngicos mais comuns ^(12; 13), sendo as espécies de *Candida* a quarta causa mais comum de infecções nosocomiais e infecções disseminadas associadas a cuidados de saúde ^(14; 15). Assim, um dos principais factores predisponentes para infecções invasivas por *Candida* é a iatrogenia, provavelmente, com maior significância, a exposição a antibioterapia de largo espectro no tratamento ou profilaxia de doenças infecciosas graves ⁽⁷⁾.

Pelo menos 30 espécies de *Candida* são conhecidas causadoras de infecções em humanos, sendo a mais comum *Candida albicans* ^(7; 12). Nos últimos anos, tem-se verificado um desvio nesta tendência e um aumento do número de infecções por *Candida não-albicans*. Mudança para a qual existem diversas explicações plausíveis, sendo que a pressão no género aplicada pelo uso disseminado e principalmente profiláctico de antifúngicos tem certamente influência ^(3; 6).

Auris

Ouvido externo: anatomia e patologia

O ouvido é dividido anatomicamente em três partes: externo, médio e interno; por sua vez, o ouvido externo é constituído pelo pavilhão auricular e canal auditivo externo (CAE) ⁽¹⁶⁾.

O pavilhão auricular, cartilágneo, é coberto por pele e prolonga-se até ao terço externo do CAE – constituindo a porção cartilaginosa deste. O restante CAE (2/3 internos) diz respeito à porção óssea, sendo derivada do osso temporal e igualmente revestida por pele embora numa camada mais fina. Apenas a porção externa do canal possui glândulas ceruminosas e folículos pilosos, sendo a porção interna constituída por uma camada de pele fina sem tecido subcutâneo, permitindo um contacto facilitado com o periosteum e, assim, dor e lesão significativa à mínima inflamação ou traumatismo do canal ^(16; 17).

A pele do CAE tem capacidade de migrar externamente, o que funciona como mecanismo de auto-limpeza ⁽¹⁸⁾.

O CAE relaciona-se posteriormente com as células mastóideas e nervo facial à medida que este desce na sua 3ª porção em direcção ao buraco estilomastoideu, e anteriormente com a articulação temporo-mandibular, que pela inervação comum, é responsável por muitas situações de otalgia reflexa em casos de patologia articular. Tem também estreita relação com a glândula parótida na sua porção mais externa e ântero-

inferior (Fig.2)^(16; 17). Estes limites têm particular importância considerando as possíveis complicações e extensão de uma otite externa.

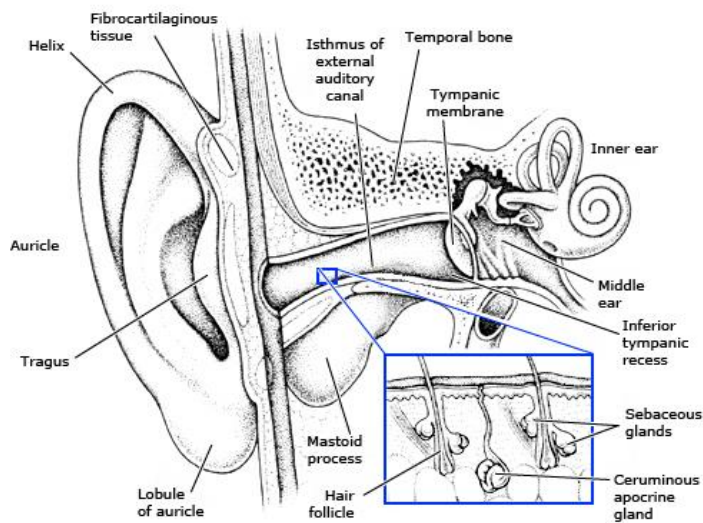


Fig. 2 – Anatomia do Ouvido.

Retirado de *Cantor RM, Emerg Med 1999; 31:40*

Anatomicamente, o ouvido externo é muito variável entre indivíduos, variando também a predisposição individual, quando associada a factores de risco, para situações inflamatórias e infecciosas deste⁽¹⁷⁾.

No que concerne a sua patologia, pode envolver unicamente o pavilhão auricular ou afectar também a pele do CAE e é possível dividi-la em congénita e adquirida. Dentro da patologia adquirida do CAE, pode ter várias etiologias: infecciosa, alérgica, inflamatória, traumática... Sendo a mais comum a etiologia infecciosa e, mais especificamente, a otite externa de origem bacteriana⁽¹⁶⁾.

Vários factores contribuem para o desenvolvimento de otite externa, apesar dos mecanismos de defesa do CAE. O rompimento da barreira cerúmen-pele é o primeiro passo na patogénese da otite externa, a inflamação e edema da pele conduzem a prurido e obstrução que aumentam a tendência à manipulação do CAE e consequente aumento da lesão^(16; 17; 19).

Pode ocorrer em qualquer idade, embora a otite externa seja mais frequente durante a infância e a sua prevalência diminua ao longo da vida. Está intimamente relacionada com a humidade e a exposição do canal auditivo externo à água, sendo mais comum durante os meses de verão e quando associada a actividades como mergulho ou natação ⁽²⁰⁾.

Para além da água, qualquer outro factor que curse com a maceração ou o trauma da pele do canal auditivo externo ou que comprometa a barreira criada pelo cerúmen por ele produzido, pode aumentar o risco de desenvolver uma otite externa ⁽²⁰⁾ ⁽¹⁸⁾. Nomeadamente, o trauma causado pela limpeza excessiva ou por manipulação de uma forma agressiva; dispositivos como tampões ou phones dos ouvidos ou dermatites originárias em brincos ou tatuagens ou ainda exposição a radiação ⁽¹⁹⁾.

A clínica, de uma forma geral, inclui otalgia mais ou menos intensa, prurido e sensação de plenitude auricular com hipoacusia ⁽¹⁷⁾.

Otomicoses

Otomicose é uma otite externa fúngica; as infecções fúngicas dizem respeito a cerca de 2% dos casos de otite externa e estão associadas a uma serie de factores de risco mais específicos. Podem ocorrer como uma infecção primária, mas mais frequentemente verificam-se após uma infecção bacteriana e o seu respectivo tratamento com antibiótico, sendo este um factor de risco importante ^(17; 21).

Doentes com otomicoses apresentam uma sintomatologia sobreponível a qualquer infecção do canal auditivo externo, e os sintomas podem estar incluídos num espectro que se estende desde um ligeiro desconforto e algum prurido, otorreia e sensação de corpo estranho no ouvido a uma dor intensa num canal completamente obstruído por edema (Fig. 3 e 4). Ainda assim, uma infecção fúngica tende a ser menos dolorosa que uma otite externa bacteriana. O quadro pode também ser acompanhado por eritema periauricular, linfadenopatia e febre (Fig. 5) ⁽¹⁸⁾. À observação otoscópica, o edema pode não ser tão evidente como numa infecção bacteriana e existem características mais sugestivas deste tipo de infecção, como visualização de pequenos filamentos fúngicos e esporos que se assemelham a bolor (Fig. 6) ⁽²²⁾.



Fig. 3, 4 e 5 – Otoscopias de otite externa ligeira, à esquerda, com hiperemia ligeira e de otite moderada, ao centro, com edema a ocluir parcialmente o canal auditivo externo. À direita, extensão peri auricular dos sinais inflamatórios de uma otite externa mais grave.

Adaptado de “External otitis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis” por Laura A Goguen, MD in *Up to Date*, ultima revisão em Out 25, 2018

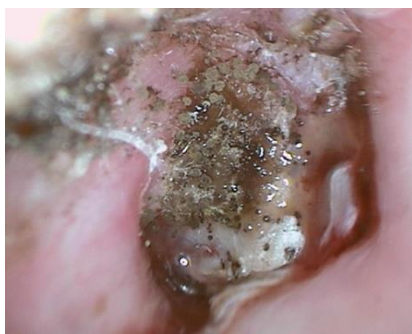


Fig. 6 – Otite fúngica com filamentos fúngicos e esporos a fazer lembrar bolor.

Adaptado de “External otitis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis” por Laura A Goguen, MD in *Up to Date*, ultima revisão em Out 25, 2018.

Otites externas causadas por fungos que conduzem a otomicoses graves e complicadas não são comuns na população em geral. Tratam-se de infecções invasivas do canal auditivo externo que se apresentam com uma exuberante clínica local e por manifestações sistémicas, possivelmente fatais. Tipicamente ocorrem em doentes idosos, com comorbilidades associadas e com algum compromisso do sistema imunitário como é o caso de doentes internados, principalmente em Unidades de Cuidados Intensivos^(3; 23).

Estas otomicoses complicadas vieram ser agravadas pelo crescente número e agressividade das infecções fúngicas por organismos atípicos, como é o caso de infecções por *Candida não-albicans*. Foi a constatação de um caso de otomicose grave, prolongada e resistente à terapêutica comumente utilizada que levou à investigação e ao isolamento da espécie *Candida auris* ^(3; 24).

Infecção por *Candida auris*

O primeiro isolamento desta nova espécie de *Candida* no canal auditivo externo de um doente com uma otite externa veio a garantir-lhe o seu nome ^(2; 20).

Candida auris, enquanto espécie agressiva e multirresistente de *Candida*, associada a otites externas, representa um risco muito elevado de infecções graves, com uma grande capacidade de disseminação sistémica e com uma taxa de mortalidade importante ⁽³⁾.

Foi documentada como causadora de infecção em doentes de todas as idades e na maioria dos casos, a sua apresentação clínica é pouco específica e dificilmente distinguível de outros causadores de infecções ^(7; 1; 6). Ainda assim, a maioria dos doentes descritos com infecções graves por *C. auris* apresentam várias comorbilidades ou doenças pré existentes (diabetes, doença renal crónica, condições de imunossupressão, neoplasias, doenças cardiovasculares ou hepáticas) ⁽¹⁰⁾, ou encontram-se em internamentos hospitalares, principalmente em Unidades de Cuidados Intensivos ^(5; 24; 25).

A sua colonização, já foi detectada em diversas partes do corpo, tendo uma especial predilecção por locais não invasivos como a pele ⁽⁹⁾. Doentes podem ser colonizados por *C. auris* sem desenvolver infecção e embora colonizações assintomáticas não exijam tratamento antifúngico, é importante a identificação destes indivíduos pois colonizações podem conduzir a infecções invasivas e a surtos de infecções ^(3; 10). Candidémias consequentes normalmente estão associadas a um evento inicial, como a colocação de um novo acesso vascular ou a uma entubação, que providencie a oportunidade de introdução do fungo da pele na circulação sistémica ^(7; 26).

Há registos do seu isolamento se manter até 3 meses após o início da terapêutica dirigida, sugerindo uma vez mais a importância da realização de controlos seriados e de manter o doente em isolamento durante e após o tratamento. Os principais factores de risco para a infecção por *Candida auris* incluem estar em contacto com alguém infectado, ou simplesmente em contacto com o ambiente de um doente infectado ⁽³⁾. Estudos sugerem que um contacto de apenas 4 horas seja suficiente para o contágio e que um grande número de doentes desenvolve infecções invasivas nas primeiras 48 horas de internamento em Unidades de Cuidados Intensivos ^(1; 6).

Diagnóstico

O diagnóstico de uma otite externa é clínico, sendo baseado nas características da história clínica, na sintomatologia e no exame objectivo do doente. As *guidelines* da American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery definem otite externa aguda difusa como um quadro de instalação aguda (geralmente em 48 horas) com sinais e sintomas de inflamação do CAE ou com edema e eritema difuso do canal; podendo ser acompanhado de otorreia, adenopatias regionais, eritema da membrana do tímpano ou inflamação da pele peri auricular ⁽²⁷⁾.

Geralmente, os exames culturais estão reservados para casos severos de otite ou situações de otite recorrente ou otite externa crónica. Doentes com algum factor de risco para colonização por agente atípico, como doentes imunossuprimidos (diabéticos, sob corticoterapia crónica, pós transplantados, HIV positivos, a receber quimioterapia ou radioterapia), doentes pós cirurgia auditiva e pacientes refractários à terapêutica inicial podem ter indicação para exame microbiológico e cultural de uma amostra do exsudado do canal auditivo externo ^(17; 27; 22).

Estes doentes imunocomprometidos ou internados numa Unidade de Cuidados Intensivos estão em muito maior risco de desenvolver complicações e infecções generalizadas, quando falamos de infecções fúngicas por *Candida*, de desenvolver uma candidémia ⁽¹³⁾. As manifestações clínicas de uma candidémia podem variar desde um doente simplesmente febril até uma sépsis podendo estender-se a múltiplos órgãos ^{(12;}

¹⁴⁾. A sua distinção de uma infecção bacteriana grave é feita através de hemoculturas, sendo este o *gold-standard* para o diagnóstico e deve ser realizado em todos os doentes em que se suspeite desta situação clínica. Devem ser realizadas também, e sempre que possível, culturas referentes ao local de origem ou do foco infeccioso ^(14; 25; 28; 29).

Um dos maiores desafios no campo das técnicas de diagnóstico de infecções fúngicas invasivas é a obtenção rápida e atempada de resultados. Os exames culturais são demorados e ademais pouco sensíveis, dado que uma hemocultura, embora seja o método de diagnóstico de primeira linha, tem uma sensibilidade de aproximadamente 50% para *Candida* ^(6; 7; 25).

Para além disto, quando se trata de uma infecção por *Candida auris*, o exame cultural e os métodos bioquímicos convencionais não são suficientes: por um lado, a demora, que pode ser de vários dias, na obtenção dos resultados do exame cultural, representa um problema, principalmente considerando que a maioria deste tipo de infecções se dá em doentes em estado crítico ⁽²⁸⁾. Por outro lado, um factor ainda mais limitativo diz respeito à falta de especificidade dos exames culturais, que não permitem a distinção de várias espécies de *Candida*, impossibilitando a identificação e consequente adequação terapêutica. Este problema ganha importância principalmente por se tratar de uma espécie resistente à terapêutica antifúngica de primeira linha ^(1; 6).

Assim, quando existe a suspeita de uma infecção por uma espécie de *Candida* não-*albicans* é necessária a utilização de testes de diagnóstico mais específicos, existindo diversas técnicas disponíveis. Mais concretamente, para o diagnóstico de *Candida auris* é usada, entre outras menos comuns, uma técnica de espectrometria de massa - matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) e é necessário que o laboratório que realiza o teste tenha a base de dados deste método actualizada e a incluir a espécie em causa ^(1; 6; 28). Com esta técnica, as proteínas libertadas por *C. auris* são detectadas e comparadas com uma base de dados de proteínas de inúmeras espécies e assim identificada. É também um teste que permite uma leitura muito mais rápida de colónias que não necessitam de crescer durante tantos dias em meio de cultura ⁽²⁸⁾.

Para além deste método diagnóstico, no âmbito da detecção directa do DNA da espécie, vários ensaios com base em testes moleculares têm sido desenvolvidos a partir de testes de PCR convencionais, a maioria com sensibilidade e especificidades bastante

elevadas. Estes métodos moleculares estão também a ser aplicados na detecção de padrões de resistência de *C. auris* tendo já conseguido identificar as mutações causadoras de resistência a “azoles” e equinocandinas mais proeminentes⁽⁷⁾.

Em Portugal, o Instituto Ricardo Jorge, através do Laboratório Nacional de Referência de Infecções Parasitárias e Fúngicas, dispõe desta técnica – MALDI-TOF MS - para a identificação molecular de *C. auris*.

Tratamento

No que concerne à terapêutica antifúngica, as mesmas classes de fármacos têm prevalecido nas últimas décadas e o tratamento com base nestas classes tem uma taxa de sucesso modesta, sem grande alteração na mortalidade associada a doenças invasivas. Provavelmente, também se acrescenta a dificuldade de orientar terapêutica de uma forma dirigida, pelo menos de uma forma precoce, devido a atrasos no diagnóstico e à dificuldade de distinção de espécies fúngicas⁽¹²⁾.

Uma otomicose, sendo que classicamente se deve a infecções por *Candida albicans* ou *Aspergillus sp*, é geralmente tratada com uma solução de clotrimazol sempre acompanhada de uma limpeza cuidadosa do canal auditivo externo, por um período prolongado, visto que os esporos são muito resistentes e podem sobreviver ao tratamento e levar à perpetuação da infecção^(17; 14; 21).

No tratamento de candidíases invasivas os antifúngicos utilizados são o fluconazol e as equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidalfungina)^(30; 21). Formulações com anfotericina B são também utilizadas, mas menos frequentemente devido ao risco elevado de toxicidade e por não serem tão bem toleradas⁽¹⁷⁾. Uma candidémia tem sempre indicação para tratamento com antifúngico, não se deve nunca assumir que a simples remoção de um cateter infectado ou a drenagem de um abscesso resolve uma candidémia, embora sejam medidas que devem acompanhar o tratamento quando indicadas⁽¹⁷⁾. A duração do tratamento depende da clínica do doente e da resposta micológica à terapêutica, devendo ser continuada pelo menos duas semanas

após a obtenção de culturas negativas ⁽³¹⁾. O tratamento de colonizações sem evidência de infecção não está recomendado ⁽⁷⁾.

Candida auris é uma espécie resistente à terapêutica antifúngica de primeira linha, particularmente ao fluconazol e, de uma forma mais variável, a outros “-azol”; a sua resistência à anfotericina B é também bastante variável. Segundo dados do C.D.C., 90% das espécies isoladas são resistentes a pelo menos uma classe de fármacos e 30% são resistentes a duas ou mais classes ^(3; 6).

Em doentes com uma candidíase ou candidémia por *C. auris* é sempre necessária a realização de testes de susceptibilidade a antifúngicos e, maioritariamente, o tratamento inicial é feito com uma equinocandina ⁽⁷⁾. No entanto, dado a espécie ser capaz de evoluir rapidamente e haver descrição de vários casos de resistência e recorrência de infecção, os doentes devem ser monitorizados e devem realizar culturas seriadas com testes de susceptibilidade a antifúngicos ^(3; 6).

No que concerne ao controlo infeccioso, a desinfecção do doente e do ambiente do doente com clorexidina tem sido empiricamente usada por hospitais em todo o mundo embora não exista evidência clínica demonstrada acerca da sensibilidade da *C. auris* e tudo indica que a colonização tende a persistir e a ser difícil de erradicar com as medidas de controlo e prevenção até agora utilizadas ^(4; 32).

Para todas as formas de candidíase, incluindo candidíases mucocutâneas, o Centro de Controlo e Prevenção de doenças dos Estados Unidos da América (C.D.C.) recomenda um conjunto *standard* de medidas de controlo de infecção e prevenção de transmissão numa unidade hospitalar ^(7; 33). Podendo estas não ser tão eficazes em determinadas espécies atípicas como é o caso de *C. auris*, como se tem verificado.

De momento, à falta de mais informação sobre o tema as recomendações das organizações internacionais como o C.D.C., o Centro Europeu de Controlo e Prevenção de Doenças (E.C.D.C.), o Public Health England e o Instituto Nacional Inglês para Doenças Infecciosas, impõem que a detecção de um único caso de *C. auris* deva desencadear uma investigação epidemiológica, com o objectivo de rastrear todos os contactos do doente e determinar a severidade da situação ⁽³⁴⁾. Também os laboratórios se devem rapidamente adaptar para conseguir dar resposta a um possível surto. Deve-se dar conhecimento imediato às autoridades competentes, à administração da respectiva

instituição e organizar um plano de contingência adaptado à situação ⁽⁷⁾. É necessário um *screening* extensivo assim como a cessação de novas admissões nas unidades afectadas ^(25; 28). Para os profissionais de saúde que prestem cuidados a doentes com *C.auris*, a prática mais importante a implementar é a rigidez na higiene das mãos (5 momentos da higiene: antes de tocar no doente, antes de procedimentos assépticos, depois de exposição a fluídos do doente, depois de tocar no doente, depois de tocar no ambiente do doente) acompanhada do uso de material de protecção individual ^(7; 34; 35).

A tabela 1, sintetiza as recomendações publicadas pelas diferentes instituições referente a *C. auris*:

Institutions	Recommendations for <i>C. auris</i> Infection Control Practices
Public Health England	Isolation of all patients colonised or infected with the organism in a single room, ideally with ensuite facilities, wherever possible, side rooms or cohorted
Centre for Opportunistic, Tropical and Hospital	Minimization of the number of staff who care for the <i>C. auris</i> patient. If multiple <i>C. auris</i> patients are present in a facility, consider cohorting staff that care for these patients.
European Center for Disease Control	Equipment used for the infected/colonised patient should not be shared with other patients on the ward unless between-patient decontamination can be assured.
Center for Disease Control and Prevention	<p>Strict adherence of healthcare workers to standard precautions including hand hygiene using soap and water followed by alcohol hand rub on dry hands</p> <p>Personal protective equipment in the form of gloves and aprons</p> <p>Affected patients, visitors and family members should be briefed about the importance of hand hygiene and visitors encouraged to use protective aprons</p> <p>Single-patient use items such as blood pressure cuffs and pillows should be considered</p> <p>If a patient needs to be taken out of the side room or bay to theatre, procedure room, or for imaging, they should be scheduled last on the list for the day and the environment cleaned</p> <p>Hypochlorite is currently recommended for cleaning of the environment at 1000 ppm of available chlorine</p> <p>CDC recommends use of an Environmental Protection Agency (EPA)-registered hospital-grade disinfectant effective against <i>Clostridioides difficile</i> spores</p> <p>If any noncontact disinfection is used (e.g., gaseous hydrogen peroxide or UV), full cleaning and disinfection preceding it should still occur</p> <p>Routine screening for <i>C. auris</i> at the time of hospital admission is not currently recommended</p> <p>Periodic reassessments for presence of <i>C. auris</i> colonization (e.g., every 3 months) for a patient with known <i>C. auris</i> colonization could help inform duration of infection control measures</p> <p>“Flag” the patient’s record to institute recommended infection control measures in case of re-admission</p>

Tabela 1. Recomendações de práticas para controlo de infecção por *Candida auris*.

Retirado de “*Candida auris*, An Agent of Hospital-Associated Outbreaks: Which Challenging Issues Do We Need to Have in Mind?” por Sabino, Raquel, et al. MDPI, Jan, 28 2020

Por ainda se verificar um desconhecimento grande face a esta espécie, acaba por ser indicada a avaliação e a tomada de decisões caso a caso dependendo da clínica do doente, do local do foco de infecção e dos testes de susceptibilidade ⁽²⁵⁾.

Por fim, mantém-se extremamente difícil discernir se os doentes morrem pela infecção a *C. auris* ou por outra causa subjacente à infecção. Principalmente por a maioria se tratar de doentes com doenças subjacentes e em condições de gravidade de estado de saúde. De qualquer forma, de acordo com o C.D.C. cerca de 50% dos doentes que contraem *C. auris* morrem num espaço de 90 dias^(35; 4).

Epidemiologia

Emergência e Disseminação

Candida auris foi inicialmente isolada no canal auditivo externo de um doente no Japão. Surpreendentemente, este isolamento não resultou no despoletar de um surto e, no Japão, um segundo caso foi isolado apenas quase 10 anos depois. Tal como estes, outros casos individuais foram identificados sem nunca haver uma propagação disseminada da infecção⁽²⁴⁾. Nos restantes países e continentes em que começou a ser isolada, verificaram-se ambos os fenómenos, isolamentos esporádicos do fungo *versus* surtos em unidades hospitalares com infecção em larga escala de doentes em simultâneo⁽⁵⁾. O fungo parece ser responsável por ambas as situações, embora os casos esporádicos possam ser na realidade a “ponta do iceberg”, pois somente alguns laboratórios de referência têm capacidade para fazer o isolamento de *C. auris* e não há informação disponível acerca da investigação de contactos destes casos esporádicos, não se podendo excluir futuras transmissões^(6; 25).

Com o propósito de investigar se *C. auris* emergiu de facto recentemente ou se simplesmente não tinha sido bem identificada no passado, um estudo foi conduzido para analisar a informação existente na “SENTRY global fungal collection”, referente a infecções por *Candida* não-*albicans* isoladas entre 2004 e 2015 na Ásia, Europa, América Latina e América do Norte^(3; 7). Encontrou-se apenas um caso de *C. auris* indevidamente identificado, concluindo-se que, de facto, a emergência de *C. auris* em humanos está confinada à última década⁽⁷⁾.

Com os primeiros casos a serem registados na Ásia, o Centro de Controlo e Prevenção de doenças dos Estados Unidos da América teorizou que esse teria sido o local de origem deste fungo que então se espalhou pelo globo. Posteriormente, quando foi comparado o genoma da espécie dos diferentes países, percebeu-se que eram diferentes e que era possível categorizar o fungo em estirpes/*clusters*, cada qual com uma agressividade e padrão de resistências diferentes. Neste momento, classifica-se separando-se em 4 *clusters*, geograficamente distintos: O Sul Asiático, Sul-africano, Sul-americano e Este Asiático. Sugerindo que não existe uma espécie de *Candida auris*, mas sim várias, com origens distintas que de surgiram praticamente em simultâneo em diferentes regiões do mundo ^(1; 7).

Para além dos *clusters* devidamente identificados, existem agora vários países que não se encaixam nas áreas geográficas inicialmente definidas. Nestes, como é o caso do Reino Unido, foram avaliadas e comparadas as espécies isoladas com as dos diferentes *clusters* e percebeu-se que vários *clusters* se encontravam representados no país. Tal sugere múltiplas introduções de *C. auris*, provavelmente pela migração humana capaz do transporte de espécies de várias partes do mundo ^(7; 32).

O uso disseminado de antifúngicos tem sido sugerido como causador da emergência de *C. auris*. Outra hipótese, prende-se com o aumento da temperatura de uma forma global no planeta, que pode ter contribuído para a selecção de espécies mais termo-tolerantes e para a migração de *C. auris* pelos ecossistemas como um género de espécie migratória. A sua tolerância a níveis elevados de salinidade e a capacidade de crescer em temperaturas de 42°C são pontos que fortalecem a última hipótese ⁽⁸⁾. Também o aumento das deslocações humanas, o aumento de fluxos migratórios e a consequente exposição a sistemas de saúde em países com elevada prevalência de *C. auris* são factores que podem ter contribuído para a rápida disseminação da espécie ⁽⁷⁾.

No que toca ao número de infectados, ainda é difícil apurar exactamente por ser difícil a sua identificação microbiológica, o que não facilita o seu entendimento epidemiológico, considerando-se então que os valores existentes muito provavelmente subestimam o panorama real; casos de *C. auris*, foram reportados em mais de 30 países, em todos os continentes excepto a Antártida (Fig. 7). Desde 2017 o número de casos de otomicoses e colonizações no ouvido por *C. auris* tem aumentado e para além de

infecções relacionadas com o sistema auditivo, relaciona-se com todo o género de isolamentos^(3; 6).



Fig 7. Países que documentaram isolamento de *Candida auris* (a vermelho). Novembro de 2017.

Retirado de “Global emergence of invasive infections caused by the multidrug-resistant yeast *Candida auris*” em Centers for Disease Control and Prevention website. Jun, 24 2016

A chegada à Europa

Na União Europeia/Espaço Económico Europeu, entre 2013 e 2017 foi realizado um *survey* organizado pelo E.C.D.C. com o fim de conseguir registos organizados de todos os casos de *C. auris* e da resposta dos diferentes países. Neste *survey*, foram reportados 620 casos de *Candida auris* em seis países diferentes; 466 (75,2%) colonizações, 110 (17,7%) candidémias, 40 (6,5%) infecções localizadas e 4 (0,6%) casos de infecções sem foco identificado (Fig. 8). A grande maioria incluída em surtos hospitalares e não casos isolados de doentes. Com estes resultados, percebeu-se também que vários países não dispunham de laboratórios capazes de identificar casos de infecção por *C.auris* a nível nacional, não havendo uma resposta adequada a este fungo e não havendo adesão ao *survey*⁽⁴⁾.

Os casos reportados foram em Espanha (n=388), no Reino Unido (n=221), na Alemanha (n=7), em França (n=2), na Bélgica (n=1) e na Noruega (n=1). Em Janeiro de 2018, já fora do intervalo de análise do estudo, um caso foi isolado na Áustria (Fig. 9) (4).

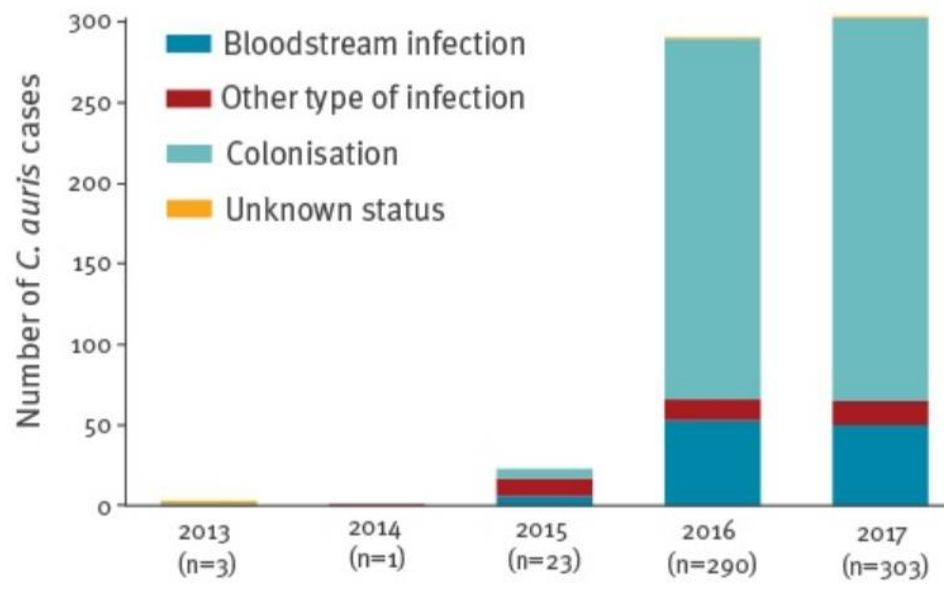


Fig. 8 – Número de isolamentos de *Candida auris*: infecções com disseminação hematogénea (azul escuro), outro tipo de infecções (vermelho), colonizações (azul claro) e situações desconhecidas (amarelo), por ano, nos países da EU/EEE, 2013-2017.

Retirado de “*Candida auris: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries - 2013 to 2017*” por Kohlenberg, Anke e group, Marc J Struelens et al and the Candida Auris survey collaborative; Mar, 29 2018

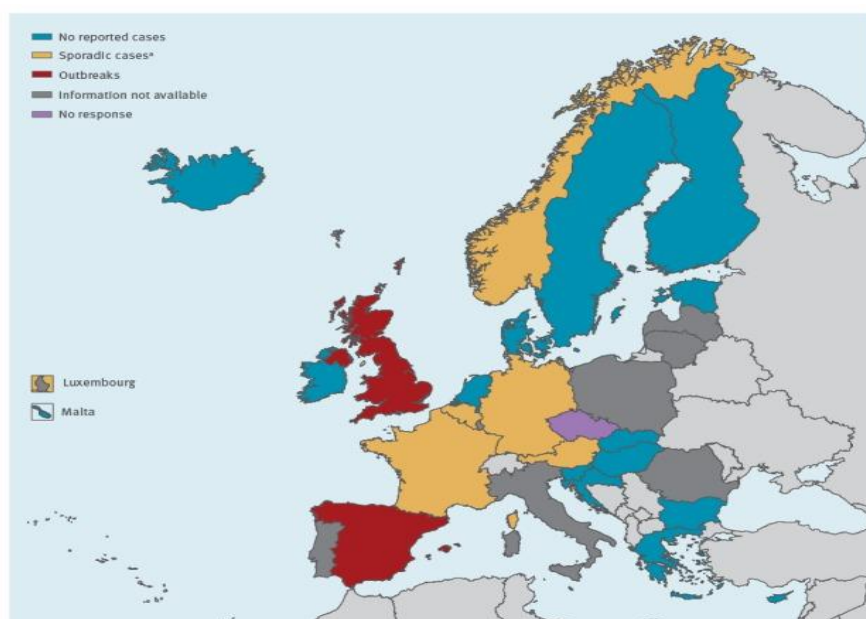


Fig. 9 – Situação epidemiológica dos países da EU/EEE respondedores ao *survey* respectivamente aos isolamentos de *Candida auris* entre 2013-2017.

Retirado de “*Candida auris: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries - 2013 to 2017*” por Kohlenberg, Anke e group, Marc J Struelens et al and the Candida Auris survey collaborative; Mar, 29 2018.

Também durante este período, o primeiro surto hospitalar formalmente descrito na Europa, entre Abril 2015 e Julho de 2016, foi referente ao Royal Brompton Hospital, um centro especializado em cirurgia cardiotorácica em Londres. Foram analisados doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos que não respondiam ao tratamento de primeira linha de candidémia (fluconazol) e foram isolados casos de *C. auris*; foi então colocada a possibilidade de se tratar uma infecção associada aos cuidados hospitalares a ser transmitida na unidade⁽³²⁾.

Foi levado a cabo um esforço na compreensão e erradicação do fungo pelo hospital, sendo revistas todas as possíveis formas de transmissão, nomeadamente nos momentos relacionados com a higiene dos doentes, com a partilha de equipamentos e com a higienização das mãos dos profissionais de saúde. Foi também realizada uma cuidada avaliação da área envolvente dos doentes – chão, camas, aquecedores, monitores, janelas, portas e até uma amostra de ar⁽³²⁾.

Candida auris foi isolada em inúmeras estruturas analisadas e todos os testes de sensibilidade a fármacos realizados demonstraram resistência total da espécie ao fluconazol, e a sensibilidade da maioria a equinocandinas, a 5-flucitocina e uma susceptibilidade variável à anfotericina B⁽³²⁾.

Assim, foram introduzidas medidas muito estritas, com base nas recomendações inglesas para o controlo de *enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases; medidas de contacto para todos os profissionais de saúde e visitas ao entrar nos quartos dos doentes isolados, principalmente materiais de protecção individual. Procedeu-se à desinfeção dos doentes em que foi isolado o fungo, duas vezes por dia, com gluconato de clorexidina, incluindo formulações para desinfeção da mucosa oral e discos protectores de todos os cateteres centrais e também à limpeza e desinfeção do ambiente envolvente do doente (quarto e equipamentos) com produtos à base de clorina, três vezes por dia⁽³²⁾.

Foram reportados, durante o estudo, 50 isolamentos de *C.auris* (Fig. 10); a maioria colonizações da pele e mucosas; sendo que 44% dos doentes necessitaram terapêutica antifúngica com equinocandina, 5-flucitocina e anfotericina B e alguns desenvolveram candidémia mesmo com esta terapêutica. Com o intuito de excluir possíveis doentes infectados aquando da admissão que não correspondessem a infecções associadas ao hospital foram analisados também os doentes à entrada, mas tal não se verificou na população admitida⁽³²⁾.

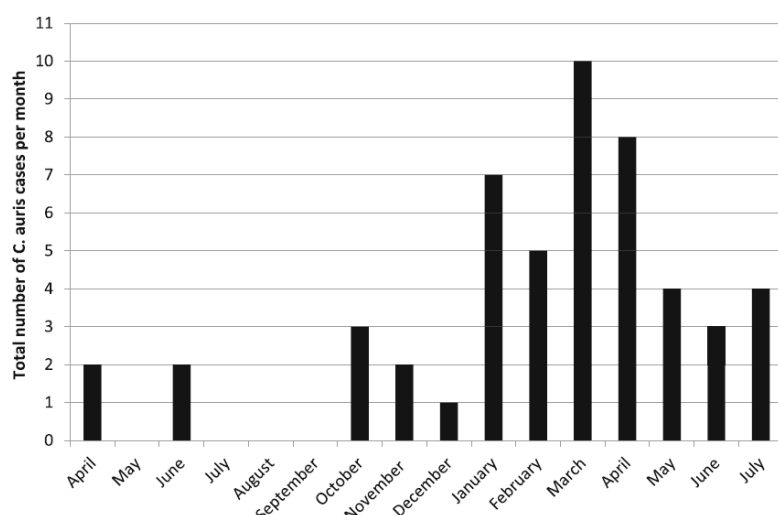


Fig. 10 – Novos casos de *C. auris* no estudo referente ao Royal Brompton Hospital, por mês, desde Abril de 2015 até Julho de 2016.

Retirado de “*First hospital outbreak of the globally emerging Candida auris in a European hospital*” por Schelenz, S., Hagen, F., Rhodes, J.L. et al. in Antimicrob Resist Infect Control, 2016, Vols. 5, 35

No final, o estudo mostrou uma inata resiliência do fungo para sobreviver e persistir no ambiente clínico e uma rápida colonização da pele dos doentes com uma elevadíssima transmissão para os dispositivos médicos. A gestão do surto foi extremamente dispendiosa e difícil apesar das medidas impostas e da rápida identificação dos doentes portadores de *C.auris* e o seu posterior isolamento e medidas de desinfecção.

Posteriormente, percebeu-se que, apesar de todas as medidas, a erradicação do fungo não foi totalmente bem sucedida, uma vez que depois da publicação do estudo, no final de Junho de 2016, o hospital acabou por se ver forçado a aplicar uma medida extrema e encerrar a Unidade de Cuidados Intensivos, durante 11 dias. Foi assumido publicamente que havia um problema, com o contínuo aumento do número de casos infectados e de portadores do fungo, com uma taxa de mortalidade também a subir⁽³⁶⁾.

Apesar de tudo, este surto hospitalar não levantou grande interesse a nível internacional e, sem que também fosse devidamente adereçado, mais ou menos simultaneamente, verificou-se um surto ainda em maior escala num hospital em

Valência, Espanha. No Hospital de La Fé, da Universidade Politécnica de Valência 372 pessoas foram identificadas como portadoras de colonização por *Candida auris* e 85 destas desenvolveram candidémias disseminadas. Um artigo publicado na revista *Mycoses* relatou que 41% destes pacientes infectados morreram no espaço de 30 dias⁽³⁶⁾.

Estado actual e perspectiva futura

Considerando tratar-se de uma estirpe causadora de infecções relativamente recente, a actuação das entidades nacionais e internacionais responsáveis ainda recai muito na investigação; na recolha de informação acerca do número de países afectados e do número de casos registados nesses países e como estão esses mesmos doentes a ser geridos e a responder ao tratamento⁽³⁵⁾.

O *survey* levado a cabo pelo E.C.D.C., no final do ano de 2017, para recolher toda a informação sobre os casos reportados e a capacidade de resposta dos laboratórios na União Europeia/Espaço Económico Europeu entre 2013 e 2017 conseguiu apurar que 20 países tomaram medidas de saúde pública para fazer face a *C. auris*. Estas recaíram principalmente na prevenção de transmissão laboratorial e no investimento no alerta clínico aquando a suspeita de um possível caso, bem como na tentativa de tornar os laboratórios de referência nacional mais capazes no isolamento da espécie. Estudos de vigilância retrospectivos e prospectivos mais complexos foram realizados num número muito reduzido de países⁽⁴⁾.

Os resultados do *survey* permitiram também concluir que, face ao aumento do número de casos de *C. auris* e consequentemente de surtos nosocomiais cada vez mais graves e prolongados, a *C. auris* está de facto a tornar-se um problema global de saúde pública e espera-se que no futuro haja um número ainda maior de surtos (Figura 10)^(7; 25).

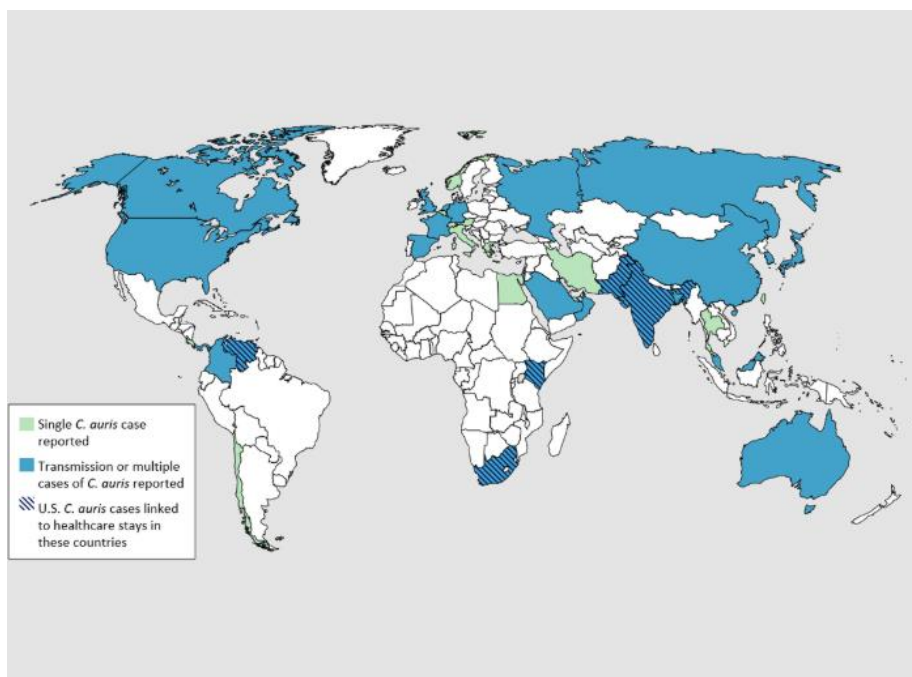


Fig. 10 – Países que reportaram *Candida auris* à data de 31 de Dezembro de 2019. Um único caso a verde, transmissão ou múltiplos casos conhecidos a azul e países aos quais foram associados casos isolados nos Estados Unidos da América a listas.

Retirado de “*Candida auris*, An Agent of Hospital-Associated Outbreaks: Which Challenging Issues Do We Need to Have in Mind?” por Sabino, Raquel, *et al.* MDPI, Jan, 28 2020

Uma das principais dificuldades que se encontrou foi a falta de capacidade de vários países no isolamento laboratorial da espécie, visto serem necessárias técnicas de isolamento complexas e menos acessíveis⁽⁴⁾.

Neste momento, dada a falta de informação e as dificuldades ainda existentes, a detecção precoce de *C. auris* é o factor mais importante e mais determinante na prevenção de futuras colonizações e surtos hospitalares, passando por estar alerta para a possibilidade de infecções por *Candida* não-*albicans* e se a suspeita surgir, iniciar uma investigação criteriosa, não cingida aos locais de isolamento mais espectáveis, uma vez que é possível que todo o ambiente hospitalar esteja colonizado^(1; 6; 25).

Ao mesmo tempo, o papel dos profissionais de saúde na propagação de *C. auris* é ainda incerto embora já tenha sido isolada em enfermeiros que prestavam cuidados a doentes infectados. Para além disso, está bem documentada a transmissão de *C. auris*

em unidades hospitalares, mas ainda pouco se sabe acerca da transmissão na comunidade, que poderá trazer informação relevante acerca dos casos esporádicos isolados^(7; 32).

No que toca à desinfecção no caso de colonizações (quer da pele do doente, quer do ambiente que o envolve), ao tratamento de infecções por *Candida auris*, ao seu padrão de resistência e transmissão, existe de facto muito pouca informação e são as áreas onde mais investigação é necessária⁽⁴⁾.

Em Portugal, desde 2017 que o Instituto Ricardo Jorge disponibiliza diagnóstico laboratorial para a pesquisa de *Candida auris*, tendo capacidade de realização de métodos moleculares e técnicas de espectrometria de massa (MALDI-TOF) e dispondo da base de dados actualizada para a espécie. Adicionalmente, o instituto realiza a determinação do padrão de susceptibilidade aos antifúngicos das espécies isoladas.

Esta possibilidade de fazer testes laboratoriais adequados é tanto mais importante quanto maior o uso de terapêuticas imunossupressoras, antimicrobianas e antifúngicas, que são factor de risco importante para estas infecções atípicas e resistentes ao tratamento, que cada vez mais são utilizadas.

Até à data, e de acordo com a bibliografia disponível, não se encontram descritos em Portugal casos de infecções por *Candida* cujo agente etiológico tenha sido *Candida auris*, não tendo ainda esta espécie sido detectada no ambiente. Assim, não se trata de uma situação de declaração obrigatória em Portugal, como se verifica noutros países em que há registos de casos.

Ainda assim, dada a emergência da espécie noutros países, foi desenvolvido um estudo exploratório para a pesquisa ambiental de *Candida auris* pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, em colaboração com o Instituto de Saúde Ambiental (ISAMB) e o Centro Hospitalar Lisboa Norte. O trabalho tem como objectivo a análise ambiental de uma unidade hospitalar com o intuito de verificar se esta serve de reservatório para *C. auris* e, conseqüentemente, se os doentes ali admitidos podem estar em maior risco de adquirirem infecção ou de estarem colonizados, o que pode resultar numa potencial disseminação deste microrganismo a nível hospitalar. O estudo teve início em Março de 2019 e deverá ter a duração de um ano, não existindo ainda nenhum

dado publicado relativamente ao mesmo, mas existindo informação, por parte dos autores, de que está a decorrer.

Agradecimentos

Agradeço aos meus orientadores de mestrado, Professor Doutor Óscar Dias e Doutor César Silva, pela disponibilidade e prontidão em me ajudarem na realização deste trabalho final de mestrado, por me permitirem a integração de várias áreas por que me interesse e pela principal preocupação ter sido sempre a minha aprendizagem e o foco naquilo que de melhor posso tirar desta experiência, agradeço poder dizer que foi extremamente interessante e gratificante escrever este trabalho.

Como representação do fim dos 6 anos de faculdade, agradeço também, através deste trabalho, a quem de certa forma acaba por completá-los comigo, à minha família e aos meus amigos, com a certeza de que foi graças a eles tudo o que de bom vivi.

Bibliografia

1. *Global emergence of invasive infections caused by the multidrug-resistant yeast Candida auris*. **Centers for Disease Control and Prevention**. Jun, 24 2016.
2. **Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H**. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*. 53:41-44, 2009.
3. **Anuradha Chowdhary, Cheshta Sharma, Jacques F. Meis**. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog*. May 2017.
4. **Kohlenberg, Anke e group, Marc J Struelens et al and the Candida Auris survey collaborative**. *Candida auris*: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries, 2013 to 2017. Mar, 29 2018.
5. **Shiva Pekard-Amenitsch, Agnes Schriebl, Wilhelm Posawetz, Birgit Willinger, Bettina Kölli, and Walter Buzina**. Isolation of *Candida auris* from ear of otherwise healthy patient, Austria, 2018. 2018, *Emergence infectious diseases*.
6. **Jeffery-Smith, Anna, et al., et al**. *Candida auris*: A review of literature. [autor do livro] American Society of Microbiology. *Clinical Microbiology Reviews*. Noov, 15 20017.
7. **Sabino, Raquel, et al., et al**. *Candida auris*, An Agent of Hospital-Associated Outbreaks: Which Challenging Issues Do We Need to Have in Mind? *MDPI*. Jan, 28 2020.
8. **Jackson, B.R., et al., et al**. On the origins of a species: What might explain the rise of *Candida auris*? *J. Fungi. (Basel)* . 2019, Vols. 5, E58.
9. **Lockhart, S.R., et al., et al**. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin. Infect. Dis*. 64, 134–140., 2017.

10. **Osei Sekyere, J.** Candida auris: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiologyopen* . 7, e00578., 2018.
11. **M. C. Fisher, D. A. Henk, C. J. Briggs, J. S. Brownstein, L. C. Madoff, S. L. McCraw, S. J. Gurr.,** Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature*. 2012, Vols. 484, 186-194.
12. **Gordon D. Brown et al.** Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Translational Medicine*. Dec, 20 2012.
13. **Center for Disease Control and Prevention.** Invasive Candidiasis Statistics. *Center for Disease Control and Prevention*. [Online] <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/statistics.html>.
14. **Wang, Yan.** Looking into Candida albicans infection, host response, and antifungal strategies. *Virulence*. 2015.
15. **H. Wisplinghoff, T. Bischoff, S. M. Tallent, H. Seifert, R. P. Wenzel, M. B. Edmond.** Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* 2004, Vols. 39, 309–317.
16. **William R. Wilson, MD, Joseph B. Nadol, MD e Gregory W. Randolph, Md.** *The Clinical Handbook of Ear, Nose and Throat Disorders*. s.l. : The Parthenom Publishing Group, 2002.
17. **Paço, João.** *Otitis na prática clínica - Guia de diagnóstico e tratamento*. s.l. : Bial, 2010.
18. **JD, Osguthorpe.** *Otitis externa: Review and clinical update*. *Am Fam Physician*. 74:1510. 2006,
19. **Russell JD, Donnelly M, McShane DP, Alun-Jones T, Walsh M.** What causes acute otitis externa? *J Laryngol Otol*. 107(10):898, 1993.
20. **KE, Stone.** *Otitis externa - Pediatric Review*. 2007.

21. **Vennwald I, Klemm E.** Otomycosis: Diagnosis and treatment. 2010, Vol. 28(2):202, Clin Dermatol.
22. **Llor C, McNulty CA, Butler CC.** *Ordering and interpreting ear swabs in otitis externa.* s.l. : BMJ, 2014.
23. **Ho T, Vrabec JT, Yoo D, Coker NJ Otolaryngol.** Otomycosis: clinical features and treatment implications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006.
24. **Shigekazu Iguchi, Ryo Mizushima, Keisuke Kamada, et al.** The second Candida auris isolate from aural discharge in Japan. 2018, Vol. 71.
25. *Rapid risk assessment: Candida auris in healthcare settings – Europe.* **European Center for Disease Prevention and Control.** Apr, 23 2018.
26. **Centers for Disease Control and Prevention.** Sources of Invasive Candidiasis. *Centers for Disease Control and Prevention.* [Online] <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/sources.html>.
27. **Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, Roland PS, Simon GR, Kumar KA, Huang WW, Haskell HW, Robertson P.** Clinical practice guideline: acute otitis externa. 2014, Vol. 150(1 Suppl):S1, Otolaryngol Head Neck Surg.
28. *Guidance for laboratory investigation, management and infection prevention and control for cases of Candida auris.* **Public Health England.** Candida auris, 2017, Vol. 2.
29. **Center for Disease Control and Prevention.** Diagnosis and Testing for Invasive Candidiasis. *Center for Disease Control and Prevention.* [Online] <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/diagnosis.html>.
30. **Munguia R, Daniel SJ.** *Ototopical antifungals and otomycosis: a review.* s.l. : Int J Pediatr Otorhinolaryngol , 2008. 72:453..
31. **Pappas, P.G., et al., et al.** Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect. Dis.* . 62, e1–e50, 2016.

32. **Schelenz, S., Hagen, F., Rhodes, J.L. et al.** *First hospital outbreak of the globally emerging Candida auris in a European hospital.* Antimicrob Resist Infect Control, 2016, Vols. 5, 35.
33. **Center for Disease Control and Prevention.** CDC at Work: Mycotic Diseases Branch. *Center for Disease Control and Prevention.* [Online] <https://www.cdc.gov/fungal/cdc-and-fungal.html>.
34. **Louise Bishop, Martina Cummins, Rebecca Guy, Peter Hoffman et al.** Guidance for the laboratory investigation, management and infection prevention and control for cases of Candida auris. *Public Health England.* August 2017 , Vol. v2.0.
35. *Information for Laboratorians and Health Professionals.* **Center for Disease Control and Prevention.**
36. **Richtel, Matt e Jacobs, Andrew.** A mysterious infection, spanning the globe in a climate of secrecy. *The New York Times.* April 6, 2019, Deadly gearms, lost cures.